FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

N° 227

# THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

FRANÇOIS. HOGARTH

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 6 Septembre 1901 à Port-au-Prince (Haïti)

# Les Voies hypodermique et nasale

## dans le traitement du Diabète insipide par l'extrait hypophysaire postérieur

Président : M. le *Professeur* F. RATHERY

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1928

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — N°

# THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

FRANÇOIS HOGARTH

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 6 Septembre 1901 à Port-au-Prince (Haïti)

# Les Voies hypodermique et nasale

## dans le traitement du Diabète insipide

## par l'extrait hypophysaire postérieur

Président : M. le *Professeur* F. RATHERY

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1928

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| | |
|---|---|
| **Doyen** | M. G.-H.ROGER. |
| **Professeurs** | MM. |
| Hydrologie, thérapeutique et climatologie | Maurice VILLARET |
| Anatomie | NICOLAS |
| Anatomie médico-chirurgicale | CUNEO |
| Physiologie | ROGER |
| Physique médicale | STROHL |
| Chimie organique et Chimie générale | DESGREZ |
| Bactériologie | LEMIERRE |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | BRUMPT |
| Pathologie et Thérapeutique générales | Marcel LABBÉ |
| Pathologie médicale | SICARD |
| Pathologie chirurgicale | LECENE |
| Anatomie pathologique | ROUSSY |
| Histologie | CHAMPY |
| Pharmacologie et matière médicale | TIFFENEAU |
| Thérapeutique | LŒPER |
| Hygiène | N... |
| Médecine légale | BALTHAZARD |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MENETRIER |
| Pathologie expérimentale et comparée | RATHERY |
| Clinique médicale | CARNOT<br>BEZANÇON<br>ACHARD<br>WIDAL |
| Hygiène et clinique de la première enfance | MARFAN |
| Clinique des maladies des enfants | NOBECOURT |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSELME |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN |
| Clinique des maladies infectieuses | TEISSIER |
| Clinique chirurgicale | DELBET<br>HARTMANN<br>LEJARS<br>GOSSET |
| Clinique ophtalmologique | TERRIEN |
| Clinique urologique | LEGUEU |
| Clinique d'accouchements | COUVELAIRE<br>BRINDEAU<br>JEANNIN |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | OMBREDANNE |
| Clinique thérapeutique médicale | VAQUEZ |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | SEBILEAU |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | DUVAL |
| Clinique propédeutique | SERGENT |
| Clinique de la Tuberculose | Léon BERNARD |
| Professeur sans chaire | BRANCA |

## Agrégés en exercice

MM.

ALAJORANINE Neurologie et psychiâtrie
ABRAMI..... Pathologie médicale.
AUBERTIN..... Pathologie médicale.
BASSET..... Pathologie chirurgicale
BAUDOIN..... Pathologie médicale.
BINET..... Physiologie.
BLANCHETIÈRE ... Chimie biologique.
BROCQ..... Pathologie chirurgicale
BRULÉ..... Pathologie médicale.
CADENAT ..... Pathologie chirurgicale
CHABROL..... Pathologie médicale.
CHIRAY..... Pathologie médicale.
CLERC..... Pathologie médicale.
DEBRÉ ..... Hygiène.
DOGNON..... Physique.
DONZELOT ... Pathologie médicale.
DUVOIR..... Médecine légale.
ÉCALLE..... Obstétrique.
FIESSINGER .. Pathologie médicale.
GARNIER..... Pathologie expériment.
GATELLIER .. Pathologie chirurgicale
HARVIER..... Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER Urologie.

MM.

HOVELACQUE Anatomie.
HUTINEL..... Pathologie médicale.
JOYEUX ..... Parasitologie.
LABBÉ (H.)..... Chimie biologique.
LARDENNOIS.. Pathologie chirurgicale
LEMAITRE..... Oto-rhino-laryngologie
LEROUX..... Anatomie pathologique
LEVY-SOLAL .. Obstétrique.
LHERMITTE ... Pathologie mentale.
LIAN ..... Pathologie médicale.
MATHIEU ..... Pathologie chirurgicale
METZGER..... Obstétrique.
MONDOR..... Pathol. chirurgicale
MOURE ..... Pathol. chirurgicale.
MULON ..... Histologie
PHILIBERT .... Bactériologie
RICHET Fils.... Physiologie
SÉZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)... Pathologie médicale
VAUDESCAL... Obstétrique.
VELTER..... Ophtalmologie.
VERNE..... Histologie.

## III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

BUSQUET..... Pharmacologie.
GOUGEROT .. Pathologie médicale.
GUÉNIOT..... Obstétrique.
LEQUEUX..... Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
RETTERER.... Histologie.
TANON .. Pathologie médicale.
ZIMMERN ..... Physique.

## IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

| MM. | | MM. | |
|---|---|---|---|
| ALGLAVE..... | Clinique chirurgicale | LÉRI..... | Clinique médicale. |
| AUVRAY..... | Clinique chirurgicale. | GOUJEROT.... | Clinique médicale. |
| CHEVASSU..... | Clinique chirurgicale. | MOCQUOT... | clinique chirurgicale. |
| LAIGNEL-LAVASTINE..... | Clinique médicale. | PROUST..... | Clinique chirurgicale. |
| LE LORIER.... | clinique obstétricale. | SCHWARTZ.... | Clinique chirurgicale. |
| LEREBOULET.. | Cliniq. méd. infantile. | | |

## V. — Chargés de cours

| | |
|---|---|
| MM. MAUCLAIRE, agrégé ... | Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. |
| FREY..... | Stomatologie. |
| CHAILLEY-BERT..... | Éducation physique. |
| LEDOUX-LEBARD..... | Radiologie clinique. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation*

À MON PÈRE

*dont la vie a été pour moi le plus bel exemple d'énergie et d'infinie bonté.*

*Qu'il trouve ici le témoignage ému de de ma vive gratitude, de mon profond respect, de mon immense affection.*

À MA SECONDE MÈRE

*Qui m'a toujours entouré de toute sa sollicitude et dont le dévouement et les encouragements m'ont si souvent réconforté.*

A MA TANTE

*Qui a guidé mes premiers pas à laquelle je dois de garder de mon enfance le souvenir le plus délicieux.*

A MES FRÈRES ET SŒURS

À Monsieur le Professeur RATHERY

*Officier de la Légion d'honneur*

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

*Qui a toujours fait preuve à notre égard d'une bienveillante indulgence et qui nous a prodigué ses conseils dans l'élaboration de notre thèse.*

*En témoignage de nos sentiments reconnaissants et respectueusement dévoués.*

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

DE PARIS

# INTRODUCTION

Depuis les travaux de Harvey Cushing il était admis sans conteste que le diabète insipide reconnaissait uniquement pour cause une altération dans le fonctionnement de l'hypophyse. D'autres auteurs se basant également sur la méthode expérimentale ont apporté des preuves à l'appui de cette théorie hypophysaire.

A la lumière de l'histopathologie expérimentale, Roussy d'abord, Baylis et Bremmer ensuite démontrèrent que la plupart des syndromes dits hypophysaires, la polyurie principalement, relevaient d'une altération de la base du cerveau. Enfin dans un article publié dans le « Journal Médical » en août 1922, qui résumait une série de travaux, Roussy et Camus établirent l'origine infundibilo-tubérienne du diabète insipide. Un des arguments invoqués par ces auteurs pour combattre l'action spécifique de l'extrait post-hypophysaire est tiré de la constatation expérimentale. « Chez les animaux présentant un diabète insipide expérimental, les extraits hypophysaires sont susceptibles de faire baisser

le taux des urines, mais ceci de façon *variable* et *inconstante* ».

Sans prendre parti pour ou contre l'une ou l'autre théorie, nous sommes obligés, appuyés sur la clinique et la thérapeutique, de reconnaître qu'il n'y a aucune analogie dans ce cas particulier entre le résultat thérapeutique obtenu dans la méthode expérimentale et dans la pathologie humaine. En effet, et nous aurons l'occasion au cours de cette étude d'y revenir, dans 95 p. 100 des cas, l'injection sous cutanée ou la prise nasale d'extrait post-hypophysaire font baisser la diurèse d'une façon *certaine* et *constante*.

Dans 5 pour 100 des cas seulement la polyurie n'est pas modifiée par l'extrait hypophysaire.

Nous basant sur ces constatations nous diviserons avec notre Maître Rathery les polyuries insipides en deux grands types : un type qui reconnaît l'extrait hypophysaire comme médication spécifique et dans ce cas il parait vraisemblable de lui attribuer pour cause un trouble fonctionnel de l'hypophyse : c'est le diabète insipide ordinaire ou diabète hypophysaire ; un deuxième type qui comprend toutes les polyuries ne réagissant pas à l'extrait hypophysaire postérieur et qui sont dues à d'autres causes, infundibulo-tubérienne par exemple. C'est dans ces derniers cas que les autres méthodes de traitement préconisées telles que ponction lombaire, choc, peuvent donner parfois quelques résultats.

Nous insisterons tout spécialement sur le mode d'administration de l'extrait hypophysaire en prise nasale

qui peut être considérée comme la méthode de choix lorsque certaines conditions se trouvent remplies.

Nous sommes heureux, à l'occasion de cette étude de pouvoir manifester notre reconnaissance et toute notre respectueuse admiration pour notre Maître le Professeur RATHERY qui nous a proposé ce sujet et nous a toujours prodigué ses conseils. Durant notre année d'externat dans son service nous avons été à même d'apprécier toute sa bienveillante indulgence à notre égard et nous tenons à le remercier pour tout ce qu'il nous a appris.

## CHAPITRE I

# OBSERVATIONS

### Observations communiquées par le Pr Rathery

#### Observation I

M...., vingt ans, étudiant, est hospitalisé dans le service le 2 Octobre 1926. Ce malade présente un syndrome de polyurie insipide. C'est brusquement, le 10 Août qu'apparaît, sans cause évidente, une soif extrême et une polyurie intense ; le malade remarque alors qu'il avait depuis déjà quarante-huit heures une sensation de soif plus marquée que d'habitude. Néanmoins, étant donné la brusquerie d'apparition et l'intensité d'emblée remarquable du syndrome polydipsique et polyurique, le sujet peut parfaitement fixer la date même du début des phénomènes.

Aucun autre trouble n'est à retenir, sauf une grande lassitude du sujet. Cette dernière est expliquée en partie par l'insomnie que nécessite ce besoin irrésistible de boire qu'il lui faut absolument satisfaire la nuit comme

le jour. Il continue cependant à vaquer à ses occupations.

Le *16* Août, le malade, devant la persistance et l'aggravation du syndrome, entre dans le service du Dr Zadoc-Kahn à l'hôpital Rothschild. Il suit un traitement opothérapique consistant en l'ingestion d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse aux doses de 20 centigrammes, puis de 30 centigr. chaque jour. Cependant la polyurie persiste oscillant entre 12 et 22 litres. La perte de poids est notable ; de 80 kilogrammes le malade passe à 66 kg le 22 Septembre Malgré un Bordet-Wassermann négatif dans le sérum et malgré l'absence de tout signe clinique de spécificité on pratique 3 injections intra-veineuses de novarsenobenzol à la dose de 0 gr. 15. La polyurie persiste néanmoins entre 12 et 15 litres.

Le *2 Octobre* le malade entre dans le service.

A ce moment la polyurie oscille entre 12 et 22 litres. La polydipsie est très sensiblement proportionnelle à la polyurie et les deux courbes cheminent parallèlement et très rapprochées l'une de l'autre.

L'examen somatique ne démontre aucun phénomène anormal. Pas de troubles digestifs, pas de troubles fonctionnels oculaires ; l'appareil cardio-vasculaire parait normal ; la tension artérielle est de 15-7 (Vaquez) ; l'examen neurologique est complètement négatif : reflexes tendineux et cutanés normaux, pas de paralysie des nerfs craniens, en particulier oculaires, reflexes iriens

normaux, pas d'hemianopsie. Le poids atteint 66 kilogrammes.

Les urines sont très pâles, très claires, de densité très faible, très voisine de celle de l'eau (1.001) ; elles ne renferment ni sucre, ni albumine. Leur composition chimique montre surtout une simple dilution des divers constituants normaux.

La constante ureo-sécrétoire d'Ambard est de 0,044 donc exceptionnellement élevée.

L'azotémie est de 0 gr. 28 pour 100, la réserve alcaline de 64,3.

L'examen de l'appareil oculaire est parfaitement normal.

La radiographie de la selle turcique ne montre pas de modifications dans les volumes de la cavité sellaire et dans l'aspect des clinoïdes antérieures et postérieures.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sérum.

*Epreuves thérapeutiques.* — Des diverses substances employées seul l'extrait post hypophysaire a apporté une modification notable au syndrome. L'extrait total d'hypophyse, l'extrait du lobe antérieur, l'extrait de la tige pituitaire, l'extrait des noyaux ventriculaires, l'extrait surenal et ovarien, l'insuline sont inefficaces.

Avec l'extrait post hypophysaire injectable :

Une dose de 1/2 cc. d'extr. Choay fait tomber la polyurie à . . . . . 7 litres

Une dose de 3/4 cc. d'extr. Choay fait tomber la polyurie à . . . . . 3 litres

Une dose de 1 cc. répartie en deux injections matin et soir fait tomber la polyurie à . . . 2 litres

Une dose de 2 cc. répartie en deux injections matin et soir fait tomber la polyurie à . . . 1 lit. 600

Une fois à . . . . . 800

### Observation II

Mlle L.... âgée de vingt ans, étudiante, entre dans le service le 10 janvier 1927 pour des symptômes de polyurie insipide.

Le début des troubles a été insidieux, progressif, sans que sa date exacte que l'on place aux environs du 15 décembre 1926 ne puisse être davantage précisée. Il faut noter cependant qu'en juin de la même année la malade a présenté une polyurie et une polydipie très nettes mais qui ne furent que passagères.

Ces deux symptômes apparaissent à nouveau vers le milieu du mois de Décembre et vont progressivement en augmentant. La sensation de soif est extrême, s'accompagne d'une sécheresse de la bouche très pénible ; elle demande à être satisfaite sans délai, la nuit comme le jour. Il s'y associe une polyurie importante, une sensation d'asthénie, d'inaptitude au travail qui s'explique, ici aussi, par l'insomnie.

Quand on examine la malade, mis à part son aspect amaigri et sa taille élancée, sa légère pâleur, son souffle vasculaire très intense au niveau du cou, on ne trouve aucune lésion somatique ; le pouls est régulier, la ten-

sion artérielle de 12-8 au Vaquez, les divers viscères normaux, la langue est propre mais la salive est particulièrement épaisse et filante. le poids est de 45 kg. 600 l'inappetence est presque complète.

L'examen des urines le lendemain de l'entrée de la malade montre une polyurie atteignant 3 litres 815 (la malade a absorbé dans ces mêmes vingt quatre heures 2.450 cc. de liquide). Les urines sont pâles, sans sucre ni albumine ; leur densité est 1.002.

La radiographie de la selle turcique ne montre aucune altération, la réaction Bordet-Wassermann dans le sang est négative. Le taux des globules sanguins rouges et blancs est sensiblement normal, le pourcentage leucocytaire également.

*Dans les jours qui suivent*, avant l'institution du traitement hypophysaire, la polyurie oscille entre 3 lit. 800 et 4 litres 400, la quantité des liquides ingérés entre 2 litres 400 et 3 litres 300 nullement influencées l'une et l'autre par le clinostatisme ou l'orthostatisme.

*Le 15 Janvier*, on commence le traitement hypophysaire par l'injection sous-cutanée de 1/2 cc. d'extrait de lobe postérieur que l'on continue pendant 3 jours :

Dès le 1er jour la diurèse tombe à 1380. Densité : 1.000
l'absorption d'eau tombe à 1850.

Dès le 2e jour la diurèse s'abaisse à 1060. Densité : 1.005.
l'absorption d'eau s'abaisse à 1100.

Le 3e jour la quantité des urines
passe à..... 2200.
le malade boit..... 1700.

*Le 12 janvier*, on injecte 1/2 cc. le matin et 1/2 cc. le soir :

La diurèse atteint..... 2140. Densité : 1.004.
L'absoption du liquide..... 1700.

*Le 19 Janvier* la malade reçoit le matin 3/4, le soir 1/2 cc. de lobe postérieur :

Les urines s'abaissent à..... 1530. Densité : 1.010.
Les liquides ingérés baissent à .. 1650.

La durée de l'action thérapeutique est brève, passage, ne dure que quelques heures.

L'injection de 1/2 cc. de lobe postérieur est faite à 11 h. 1/4 le matin du 15 et on note jusqu'au lendemain midi les variations de la diurèse et de la polydipsie :

De 12 h. à 16 h. Liquides ingérés..... 400
Urines émises..... 210
De 16 h à 19 h. Liquides ingérés..... 300
(correspondant au repas du soir)
Urines émises ..... 110
De 19 h. à 22 h. Liquides ingérés..... 100
Urines émises..... 110
De 22 h. à 8 h. Liquides ingérés..... 200
Urines émises..... 460
De 8 h. à 12 h. Liquides ingérés..... 100
Urines émises..... 1160
(en même temps que la soif se fait sentir impérieuse).

La polydipsie et la diurèse diminuent progressivement jusqu'à 22 h. A partir de cette heure, elles commencent à réapparaître pour devenir plus intenses dans les quatre dernières heures.

*Le 20 Janvier* les injections sous-cutanées sont remplacées par les prises nasales de poudre de post-hypophyse et les résultats restent les mêmes, plutôt meilleurs.

La malade partie du service continue régulièrement chaque jour à priser sa poudre en 3 et 4 fois et des doses égales aux doses antérieures donnent des résultats analogues : il faut donc noter *l'absence de l'accoutumance* au médicament, le même effet pour des mêmes doses. L'état général est parfait, aucun trouble ne peut être décélé ; il n'y a aucun signe d'intolérance ; le poids est passé de 45 kg 600 lors de l'entrée de la malade dans le service à 48 kg 200 le 31 Mars. Notons que lorsqu'on diminue la quantité d'extrait prisé par le nez, l'effet thérapeutique s'atténue.

## CHAPITRE II

Depuis les travaux des premiers expérimentateurs qui attribuèrent au diabète insipide une origine hypophysaire plusieurs auteurs : Vassale et Sacchi en 1892, Oliver et Schoeffer en 1895, ont eu l'idée d'injecter des extraits de cette glande aux animaux hypophysectomisés et firent déjà quelques constatations intéressantes. Mais ces constatations restaient toujours limitées au domaine expérimental. Il faut arriver en 1913 à Farine, Van der Velden, Roemer, Lereboullet et Faure Baulieu pour trouver des observations relatives à l'emploi de l'extrait hypophysaire en thérapeutique. Ils mirent en valeur l'action antidiurétique remarquable de cet extrait dans la polyurie insipide et leurs travaux que vinrent appuyer de nombreuses autres observations assignèrent à la médication hypophysaire son rang de médication spécifique.

Camus et Roussy comme conclusion à de remarquables travaux sur la pathogénie de la polyurie insipide chez le chien nient toute valeur opothérapique à l'extrait hypophysaire. Pour eux cette médication serait

une médication symptomatique, non spécifique dont les résultats seraient comparables à ceux obtenus par la protéinothérapie ou la ponction lombaire.

Quoi qu'il en soit du mode d'action de la rétropituitrine, il n'en reste pas moins vrai et ceci sans aucune discussion possible, que la polyurie et la polydipsie réagissent remarquablement à la médication hypophysaire et nous dirons même que le syndrome « Diabète Insipide » varie d'intensité avec la quantité d'extrait employé. Si on a pu rapporter quelques cas d'échec, c'est qu'il s'agissait de D I n'appartenant pas au type habituel car pour nous il existe deux types du syndrome : l'un, le plus fréquent, d'ordre hypophysaire, l'autre, dans l'étiologie duquel on doit faire intervenir d'autres facteurs pathogéniques parmi lesquels on peut admettre les lésions infundibulô-tubériennes.

## Quel est le principe actif de la rétropituitrine ?

L'action oligurique de la rétropituitrine dans le D I étant indéniable à quoi attribuer cette action ? John J. Abel et M. C. Pincoff attribuèrent à un mélange d'albumines les propriétés reconnues jusque là à l'hypophysine de Hœchst. Aldrich met en évidence dans le lobe postérieur de l'hypophyse une substance analogue à l'histidine, mais ne présentant pas les réactions de Weidel et de Knoop, substance qui ne serait en somme que l'histamine produit de désintégration de l'histidine. Cependant l'histomine ne peut être considéré comme le produit actif de la post-hypophyse. En effet, tandis que la rétropituitrine fait monter la tension artérielle, l'histamine la fait baisser au contraire. Bien que ces produits offrent une action analogue sur les muscles lisses, ils présentent trop de propriétés différentes pour qu'on puisse les assimiler l'un à l'autre. En 1921 Gibson et Martin employant l'histamine dans un cas de D I font la remarque suivante :

La vaso-dilatation périphérique intense qui suivait immédiatement l'injection, la céphalée violente et la prostation qui persistaient jusqu'au soir semblent carac-

téristiques de l'histamine et sont évidemment différentes des effets que donnent les préparations hypophysaires ».

En 1914, Pélissier retrouve dans l'extrait post-hypophysaire de la tyramine un des principes actifs de l'ergot de seigle. Mais la tyramine pas plus que l'histamine. n'est l'élément actif de la rétropituitrine. Si comme l'extrait hypophysaire la tyramine en injection peut ralentir le rythme cardiaque et provoquer de la vasoconstriction, l'action de cette anime par contre sur le symptôme polyurie est absolument nulle. Nous ne ferons que signaler le corps cristallin obtenu par M. Baudoin et dont il n'a pas étudié le pouvoir diurétique. En somme la présence d'un principe diurétique dans l'hypophyse est incontestable, principe qui n'est ni l'histamine ni la tyramine et qu'il reste encore à déterminer.

## Action de l'extrait post-hypophysaire sur le D. I.

Dans les deux observations de diabète insipide que nous avons rapportées, nous avons essayé toutes les autres thérapeutiques préconisées en dehors de l'extrait hypophysaire postérieur et sans résultat aucun. Seule la rétropituitrine a pu faire diminuer d'intensité le syndrome présenté par nos deux malades. Ce produit s'est montré réellement le médicament spécifique de la polyurie insipide. L'extrait total d'hypophyse, l'extrait de lobe antérieur, l'extrait de la tige pituitaire l'extrait des noyaux ventriculaires ont été vainement employés ; la polyurie se maintenait toujours à 17 litres chez notre premier malade. La polydipsie restait toujours aussi intense.

Par contre injection de :

1/2 cc. d'extrait Choay faisait passer la polyurie de 18 à 7 litres.

2 cc. d'extrait Choay en 2 injections l'une le matin l'autre le soir amenait le taux des urines à 1 litre 500.

Cet extrait très facilement absorbé atteint son maximun d'effet dès la quatrième heure après la piqûre. Cette action efficace se prolonge jusqu'à la 10e heure. A partir de la 12e heure le taux des urines remonte graduellement pour atteindre son niveau le plus élevé vers la 20e heure.

L'action spécifique de l'extrait post-hypophysaire se manifeste également à l'égard de la polydipsie, la sensation de soif cesse presque aussitôt après l'injection ou la prise nasale et le malade peut facilement rester deux heures après sans absorber aucun liquide. Quand le syndrome réapparait dix à douze heures après, la polyurie est le premier symptôme à réapparaître.

*Durée de l'action.* — Cette action remarquable n'est que passagère, elle dure en moyenne 8 à 10 heures. Dès la vingtième heure le symdrome a atteint son degré d'intensité maximum, comme va nous le montrer l'observation de notre deuxième malade.

On fait une injection de 1/2 cc. à 11 heures 1/4 le matin du 15 et on note les modifications suivantes :

| | |
|---|---|
| De 12 h. à 16 h. Liquides ingérés..... | 400 |
| Urines émises..... | 210 |
| De 16 h. à 19 h. Liquides ingérés..... | 300 |
| (correspondant au repos du soir) | |
| Urines émises..... | 110 |
| De 19 h. à 22 h. Liquides ingérés..... | 100 |
| Urines émises..... | 110 |
| De 22 h. à 8 h. Liquides ingérés..... | 200 |
| Urines émises..... | 460 |
| De 8 h. à 12 h. Liquides ingérés..... | 100 |
| Urines émises..... | 1.160 |

(en même temps que la soif se fait sentir impérieuse)

Aussi est-il nécessaire, pour maintenir l'heureux effet de cette thérapeutique de pratiquer deux injections en 24 heures.

Exceptionnellement cette durée peut dépasser 24 heures comme dans un cas rapporté par M. Rathery où l'action s'eet maintenue quinze jours consécutifs. Dans une autre observation du même auteur une femme atteinte de diabète insipide et urinant 6 litres, voit tomber sa diurèse à 2 litres sous l'action de la médication hypophysaire. Le taux des urines ne s'élève pas depuis quatre mois et demi que cette malade a cessé tout traitement.

Ce sont des cas exceptionnels. Le syndrome réapparait dans l'immense majorité des cas avec la cessation du traitement. La prolongation de cette médication n'entraîne aucune altération rénale, malgré ce qu'en pense Maranon.

Mouriquaud et Bourret ont rapporté une observation où la polyurie n'a plus réagi à la huitième injection.

Ce cas semble être unique et ne peut prouver l'accoutumance à ce produit.

## Voies d'Introduction

La voie d'introduction de l'extrait hypophysaire présente une importance capitale. Autant les résultats sont remarquables par la voie sous cutanée et la prise nasale autant les échecs sont nombreux, au contraire, quand on essaye l'introduction de ce produit dans l'organisme par d'autres voies. Et il faut imputer à l'ingestion ou à l'injection intra-veineuse de ce produit bien des résultats malheureux qui semblaient plaider en faveur de l'inefficacité de cette thérapeutique.

**Voie buccale**. — L'ingestion de la poudre hypophysaire n'est suivie d'aucun résultat malgré les très fortes doses employées. Par cette voie, dit Labbé, « on n'observe pas la moindre action, si fugace fut-elle ». Nous mêmes dans nos deux cas nous avons constaté l'échec complet de ce mode d'administration.

Terrade, en employant cette voie semble avoir obtenu une diminution du taux des urines, mais bien trop faible vraiment pour attribuer cette modification à la médication employée. En effet, au cours de l'évolution de ce syndrome, comme le remarque M. Rathery, il est fréquent d'observer des modifications dans la diurèse et sans

qu'aucune thérapeutique n'ait été mise en œuvre. Ainsi dans un cas de M. Rathery la diurèse passait d'un jour à l'autre de 22 litres à 18 litres, 15 litres et 13 litres.

Dale en expérimentant in vitro montra que ce produit perdait toute son activité en présence du suc gastrique. Mais il ne semble pas qu'in vivo le suc gastrique conserve le même pouvoir de destruction et il faudrait plutôt attribuer l'inefficacité du produit à l'action de la trypsine comme l'a montré Schœffer.

La voie buccale est donc à déconseiller dans la médication post-hypophysaire.

**Voie rectale**. — Il en est de même de la voie rectale. Essayée pour la première fois par les auteurs américains, Blumgart en particulier et sans aucun succès. Nous avons repris les expériences de Blumgart et la poudre administrée en lavement ou en suppositoire s'avérait aussi inefficace.

Ces constatations viennent une fois de plus confirmer l'inefficacité de ce produit administré par voie entérale. D'ailleurs dans les cas d'hémoptisie l'extrait post-hypophysaire est voué au même échec quand on a recours au même mode d'absorption.

Pourquoi cette inefficacité absolue ? Le produit est-il détruit in situ dans le rectum comme les choses semblent se passer dans l'intestin ? A notre connaissance aucune expérience n'a été tentée dans ce sens et, même serait-elle tentée qu'elle aboutirait, selon nous, à un échec : le rectum n'étant qu'un lieu de passage et dé-

nué de toute activité chimique. Peut être la véritable cause d'échec de ce produit se trouve dans le foie ?

**Voie hypodermique.** — La voie hypodermique a toujours été considérée comme la plus efficace. Elle présente en effet de très grands avantages : l'absorption se fait très rapidement et sans aucun danger. Chez nos deux malades nous en avons toujours eu des résultats constants et permanents et de plus l'activité de l'extrait ainsi employé se montrait proportionnelle à la quantité et à la répartition horaire.

Ainsi chez notre premier malade :

Une dose de 1/2 cc. d'extrait Choay fait tomber la polyurie à 7 litres.

Une dose de 3/4 cc. d'extrait Choay fait tomber la polyurie à 2 litres.

Une dose de 1 cc. répartie en 2 injections matin et soir fait tomber la polyurie à 2 litres.

Une dose de 2 cc. répartie en 2 injections matin et soir fait tomber la polyurie à 1 litre 600.

Dans notre observation II les résultats sont les mêmes :

Une dose de 1/2 cc. fait tomber la diurèse à 1.380.

Cette dose, maintenue pendant trois jours donnent les résultats suivants :

Le deuxième jour du traitement la diurèse s'abaisse à..... 1.060

Le troisième jour du traitement la diurèse passe à..... 2.200

Cette dose de 1/2 cc. par 24 heures est manifestement insuffisante. En l'augmentant nous allons voir baisser proportionnellement la diurèss. En effet :

Le 18 janvier injection de 1/2 cc. le matin et 1/2 cc. le soir.

La diurèse atteint..... 2.140

Le 19 janvier 3/4 cc. le matin et 1/2 cc. le soir.

Les urines baissent à..... 1.530

On arrive ainsi en faisant varier les doses d'extrait injecté à faire varier la diurèse et la polydipsie dans les mêmes proportions.

Chez notre deuxième malade à une dose de 1/2 cc. d'extrait correspond une absorptiou d'eau de... 1.850

A une dose de 1 cc. correspond une absorption de..... 1.700

A une injection de 3/4 cc. le matin et 1/2 cc. le soir la quantité de liquide ingéré baisse à..... 1.650

Etant donné l'action passagère de l'extrait nous pensons que la dose optima trouvée il vaut mieux administrer cette dose en deux injections, une le matin, l'autre le soir. D'autre part l'organisme ne s'accoutumant pas au produit, nous croyons inutile d'augmenter les doses. Il suffit de s'arrêter à la dose optima pour obtenir toujours les mêmes effets.

**Voie intraveineuse.** — Contrairement à l'opinion de ceux qui assimilent la médication post hypophysaire à une médication de choc, la pituitrine en injection intraveineuse qui pourtant produit un choc bien plus violent

qu'en injection sous-cutanée s'avère moins active dans ces effets que par la dernière méthode. Cette voix très peu employée et avec raison donne lieu à des phénomènes de choc extrêmement important. D'ailleurs comme nous le disions plus haut on obtient des effets bien moins heureux que par la voie sous-cutanée.

Le rythme urinaire est beaucoup moins régulier. Alors que par la voie sous-cutanée pour une même dose on obtient toujours la même diurèse quand on injecte le produit directement dans le courant sanguin pour la même dose les résultats varient d'un jour à l'autre et dans des proportions considérables. J'emprunte à Terrade les chiffres suivants :

« Le 8 janvier injection intra-veineuse de 1/2 cc. diurèse : 9 litres.

Le 10 janvier injection intra-veineuse de 1/2 cc. diurèse : 11 litres 1/2.

Le 12 janvier injection intra-veineuse de 1/2 cc. diurèse : 8 litres ».

Aussi inconstante dans ses résultats et aussi brutale dans les phénomènes de choc qu'elle provoque cette méthode ne doit pas être employée.

**Voie nasale**. — Avec la voie sous-cutanée, la seule voie présentant un réel intérêt c'est la voie nasale. La pituitaire est douée, en effet, d'un pouvoir absorbant remarquable. Savorelli a étudié cette voie pour la vaccination contre certaines maladies infectieuses. Nous tenons à insister particulièrement sur ce mode d'admi-

nistration de la poudre hypophysaire. Très peu connue en effet il présente pourtant de réels avantages sur la voix hypodermique et nous considérons que c'est même la méthode de choix pour l'administration de la rétro-pituitrine. Ayant étudié de très près chez nos deux malades les réactions auxquelles donnaient naissance la poudre hypophysaire en prise nasale nous allons essayer d'exposer les résultats de nos recherches.

Blumgart fut le premier à employer cette méthode. Dans une étude publiée par les « Archives of International Moderne » en avril 1922, cet auteur attirait l'attention sur ce mode d'administration qu'il ne considérait pas, à vrai dire, assez efficace pour détrôner la méthode jusque là en usage et qui seule avait fait ses preuves. Comme technique Blumgart plaçait un tampon de coton imbibé de la solution hypodermique dans chaque narine, et les résultats obtenus étaient similaires à ceux de l'injection hypodermique. Cependant la durée était réduite à quatre heures au lieu de dix. Cette technique délicate, ne peut être employée que par un spécialiste. A la solution il vaut mieux substituer la poudre, d'application bien plus facile et ne nécessitant pas au malade l'aide du médecin ; de plus la poudre présente une activité bien plus marquée que la solution. M. et Mme Choay qui ont pu faire une étude comparative des deux procédés donnent les chiffre suivants :

0,15 centigrammes d'extrait correspondant à 3 cc. de la solution injectable détermine une action inférieure à 0,05 centig. du même produit injecté sous la peau.

Avec la poudre d'organe les deux voies présentent une activité égale.

Après la communication de M. et Mme Choay cette méthode fut expérimentée par plusieurs auteurs, notamment Souques, Lereboullet et Marcel Labbé avec plus ou moins de succès. Pour Labbé, l'oligurie ainsi obtenue est bien moins marquée à doses égales ou même supérieures. « De plus, on ne saurait dépasser certaines doses ou répéter trop souvent ces prises sans provoquer des phénomènes de congestion et d'obstruction nasales. » Nous ne partageons pas cette opinion ; si certaines conditions se trouvent remplies, on peut prolonger cette thérapeutique autant que l'exige l'intensité du syndrome sans que le malade n'en souffre aucunement. Mais l'application de cette méthode exige certaines conditions indispensables.

Il est d'abord des conditions tenant au produit lui-même. Nous venons de voir que la solution doit être remplacée par la poudre. Mais quelle poudre employer ? La poudre lactosée préparée avec l'extrait hypophysaire injectable désséchée et additionnée de lactose fournit un résultat médiocre. En effet cette poudre est très vite éliminée par suite de la solubilité du lactose. Pour en obtenir un effet appréciable cette poudre demande à être employée en grande quantité et souvent. Par contre la poudre obtenue directement de l'organe sans passer par l'intermédiaire de l'extrait est la seule vraiment active.

Examinons maintenant les conditions tenant au malade. Nous dirons tout de suite que la méthode d'inhalation exige l'intégrité absolue des fosses nasales. La moindre altération locale peut constituer un obstacle à cette médication. Nous empruntons à M. et Mme Choay les faits constatés chez sa malade. Cette malade examinée avant tout début de traitement présentait à droite une synéchie à la suite d'une intervention sur le cornet inférieur, à gauche légère rhinite hypertrophique.

Après quelques jours de ce traitement par inhalation, la malade est de nouveau examinée. « La rhinoscopie antérieure montre que la poudre s'est accumulée à droite du côté où la malade présente une synéchie.

Cette poudre se trouve sur la synéchie même sur la cloison en avant de la synéchie et sur la tête du cornet moyen. Du côté gauche où il n'y a que peu ou pas d'obstacle la poudre a complètement disparu ».

De plus il faut que la muqueuse nasale tolère la répétition des dores. Toutes ces conditions remplies voyons les résultats obtenus.

Chez notre premier malade après le traitement par injection nous avons continué le traitement hypophysaire par la poudre en inhalation. La poudre administrée à la dose de 0,05 ctg. en deux prises fait tomber la polyurie de 18 litres à 14 litres. Cette dose est ensuite doublée et répartie en 5 prises, la diurée atteint 3 litres 900. Enfin pour une dose de 0,15 en 6 prises, la diurèse tombe à 1 litre 100.

Chez notre deuxième malade les résultats se montrent encore plus favorables. Avec une dose de 0,15 par jour répartie en 4 à 5 prises la diurèse se maintient autour de 1.000 et 1.500 gr. Pour avoir le même résultat avec l'extrait en injection nous avons été obligé de faire 1 c c. et demie. A remarquer également que les urines sont excrétées d'une façon régulière, le taux des boissons diminuant sensiblement dans la même proportion que les urines.

Ce médicament absorbé de cette façon s'avère donc bien le remède spécifique de la polyurie insipide ; et nous ne pouvons comme Terrade conclure que l'oligurie résultant de cette médication est dûe à une excitation du pneumogastrique. A l'appui de son hypothèse, il rapproche les faits suivants :

Les 24-25 décembre 1926 : prise nasale d'hypophyse : chute de 4 litres.

Les 15-16 janvier 1927 : corysa sans fièvre ! chute de 5 litres.

Les 3-4 mars 1927 ; prises nasales d'une poudre au mentol et au camphre : chute de 4 litres.

Nous avons repris les expériences de Terrade avec la poudre d'ovaire et le taux des urines n'a subi aucune modification. D'autres poudres essayées de la même façon ont abouti au même échec.

Nous conclurons donc que la poudre hypophysaire est le seul produit doré d'une réelle action spécifique sur la polyurie insipide. Dans le cas de Terrade, nous ferons remarquer, comme nous avons déjà eu l'occasion

de le rappeler plus haut, que très souvent au cours de l'évolution de ce syndrome on assiste à des variations du taux des urines de 4, 5, 6 litres et même davantage, d'un jour à l'autre, et sans qu'on puisse invoquer l'intervention d'aucune thérapeutique.

Avant de terminer nous dirons que la deuxième malade dont nous avons relaté l'observation au début, n'emploie d'autre thérapeutique que la poudre hypophysaire en inhalations et depuis déjà plusieurs mois. L'examen rhinoscopique pratique n'a révélé aucune altération de la muqueuse nasale malgré ce mode de traitement.

**Les autres méthodes de thérapeutique** — Nous ne dirons qu'un mot des autres méthodes de thérapeutique. Elles sont toutes inconstantes dans leurs effets et difficiles dans leur emploi qui est malaisé. On ne doit y recourir qu'après échec de la médication hypophysaire et qu'en désespoir de cause ; car les polyuries insipides ne relevant pas d'un disfonctionnement hypophysaire ne reconnaissent aucune thérapeutique vraiment efficace.

**Ponction Lombaire.** — Préconisée par Henrick, cette méthode depuis a été empleyée tantôt avec succès, tantôt avec des résultats totalement négatifs. Lhermitte attribue à la ponction lombaire une action oligurique. M. Rathery n'a pas observé chez les diabétiques de modifications nettes de la diurèse. Mais on n'en obtient de bons effets que dans les cas ou le dia-

bète insipide est accompagné d'une hypertension du liquide céphalo-rachidien et pas dans tous les cas. Or cette hypertension est loin de se rencontrer dans tous les cas de polyurie insipide.

**Prothéinothérapie.** — Préconisée par les auteurs allemands et par Ambard, elle semble avoir donné quelques résultats. Hatzegianu a rapporté un cas de guérison par injection intra-musculaire de lait. Marcel Labbé n'a pu obtenir chez un de ses malades aucune amélioration par la galactothérapie. Nous-même avons essayé sans succès cette médication.

**Les autres extraits.** — Nous nous sommes demandé si en injectant d'autres extraits à nos malades on n'arriverait pas à faire baisser le taux des urines. L'injection sous-cutanée d'insuline, d'extrait surrénal, ovarien, testiculaire, hypophysaire total ne détermine aucune oligurie. Il en est de même du lobe antérieur, de la tige pituitaire, des noyaux ventriculaires.

Enfin il est à peine nécessaire d'ajouter qu'en présence d'un diabète insipide relevant d'une syphilis le traitement de l'affection causale s'impose.

# CONCLUSIONS

1) Du point de vue thérapeutique, il faut distinguer deux formes de diabète insipides, l'une réagissant à l'opothérapie hypophysaire et à laquelle on pourrait attribuer une origine purement hypophysaire. L'autre résistant à la même médication dans la genèse de laquelle il semblerait logique d'admettre l'intervention d'autres facteurs pathogéniques pour lesquels on peut admettre les lésions, infundibulo-tuberienne ou autres ; le premier type est de beaucoup le plus fréquent en clinique.

2) De tous les modes d'emploi de l'extrait hypophysaire nous ne retiendrons pas ici l'administration par les voies bucales ou rectales qui sont inopérantes, non plus que les injections intra-veineuses dont l'efficacité n'est plus que médiocre et qui peuvent déterminer des phénomènes de choc. Les injections hypodermiques d'une efficacité certaine ont contre elles leur répétition qui impose aux malades des conditions de vie très spéciale.

3) La méthode par prises nasales réunit les avantages d'une médication des plus actives et des plus facilement mises en œuvre. Elle donne des résultats identiques à l'injection quant à la diminution de la polyurie ; de plus la simplicité de son emploi facilite considérablement la prolongation indéfinie de la thérapeutique puisqu'elle ne trouble en rien l'existence sociale du malade.

Nous considérons la prise nasale de poudre post-hypophysaire comme le traitement de choix du diabète insipide à condition toutefois que des examens rhinoscopiques préalables aient montré l'intégrité absolue des forces nasales et que la prise nasale du médicament soit faite correctement.

4) D'une efficacité douteuse, sauf dans certains cas peu nombreux d'ailleurs, les autres méthodes resteront des méthodes d'exception.

---

Vu :
*Le Président de Thèse,*
F. RATHERY.

Vu
Le Doyen,
H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*
CHARLETY.

# BIBLIOGRAPHIE


Abel et Macht. — Histamine et extrait pituitaire. (Journal of pharm. and. exp. thérap. n° 3, 279 nov. 1919).

Abel. — Recherches physiologiques et cliniques sur les principes actifs de l'hypophyse. (Bull. of the Joh Hopkin's Hosp. XXXV n° 404 octobre 1924).

Aldrich. — Présence d'une substance analogue à l'histidine dans le lobe postérieur de l'hypophyse. (J. of chem. soc. 3 janv. 15).

Bailey et Bremer. — Recherches expérimentales sur le D. I. et le syndrome adiposo-génital. (Soc. Biol. LXXXYI, 925, 6 mai 1922.

Barker et Hodge. — Etude d'un cas de D. I. et essai opothérapique. (Endocrinology, 427, 1917).

Barkea et Mosenthal. — L'extrait hypophysaire dans le traite-du D. I. (Transl. Assoc. Am. Phys. Philadelphie, 223, 1917).

Beco et Plumier. — [Recherches expérimentales sur les actions cardio-vasculaire et diurétique de l'extrait de lobe postérieur chez le chien (Bull. ac. royale belge, 369, 1913.

Bergé et Pagniez. — A propos des injections d'extraits hypophysaires dans le D. I. (Soc. med. hôp. 3 avril 1914).

Blumgart. — Effet antidiurétique de l'extrait hypophysaire administré par voie nasale dans le D. I. (Arch. of. interma| med. Chicago, 15 avril 1922).

Borde. — La médication hypophysaire dans le D. I. Thèse Paris 1926.

Camus et Roussy. — Le D. I. et son origine infudibulo-tubérienne. (J. med. français XI 332, août 1922).

Choay (A et Lucie). — Traitement du D. I. par inhalations d'extrait de lobe postérieur. (Rev. neur., 267, 7 février 1924).

Claude et Baudoin. — Sur les effets de certains E. H. (Congrès de Lyon, oct. 1911).

Cushing. — The pituitary body and its desorders. Philadelphie et Londres n° 2.

Dale. — Action des extraits hypophysaires. (Biochem. Journ., n° 4, 427, 1909.

Gournay. — Etudes expérimentales sur la diurèse. La polyurie infundib. Thèse Paris 1925.

Haussay. — Le principe actif des extraits hypophysaires. (Rev. de la soc. med. argentina, 268, 1911).

Kucharski. — De l'influence diurétique de l'extrait de lobe postérieur d'H. chez l'homme. (Presse médic. n° 46, 8 juin 1927).

Labbé et Azerard. — Etude d'un cas de D. I. (Soc. med. Hôp. 2 avril 1925). — Le D. Insipide (Ann. de méd. t. XX. n° 4, 392,, oct. 26),

Lereboullet et Faure Baulieu. — Les effets des injections sous-cutanées d'E. H. dans le D. I. (Soc. méd. Hôp. 20 mars 1914). — Opothérapie H. et D. I. (Paris med. n° 4, 253, mars 1919).

Lhermitte. — La polyurie infundibulaire. (Ann. de méd. février 1922.

Lortat-Jacob et Turpin. — La polyurie essentielle au D. I. vrai. (Ann. de med. XII, n° 6, déc. 1922).

Maranon et Rosique. — Contribution clinique et expérimentale à l'étude de l'action de l'hypophyse sur la diurèse. (Bull. soc. Espanola de Biol. 126, 1917).

Pélissier. — Tyrosine et tyrosamines. — Réactions spécifiques. Méthodes de recherches. — Importance biologique. Thèse pharm. Paris 1914.

ROUSSY. — Syndrome polyurique traité par l'opothérapie hypophysaire (Revue neur. 2-3 juin 1922).

RATHERY. — Paris-médical. 28 Avril 1928. Bull. Soc. med. Hôp.

SOUQUES, ALAJOUANINE, LERMOYEZ. — Sur un cas de D. I. et sur les actions des extraits de L. P. H.

TERRADE. — La médication hypophysaire postérieure dans la polyurie essentielle. Thèse Paris 1927.